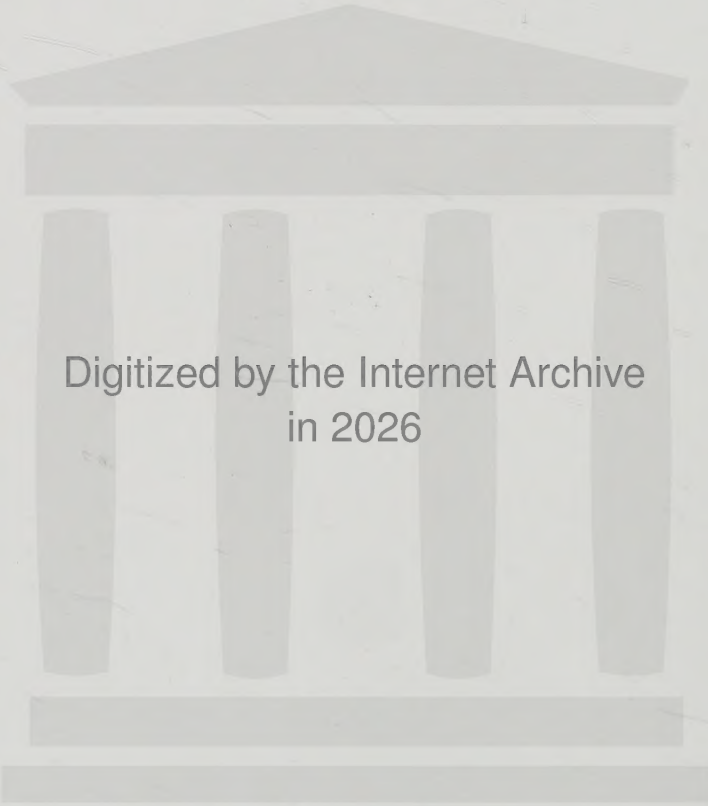


**Vergleichende Bestimmungen der
Nierendurchblutung mit dem
Bubble-Flow-Meter und der
p-Aminohippursäure-Clearance
unter Anwendung des
Fick'schen Prinzips**

**Experimenteller Beitrag zur Frage der
Brauchbarkeit der PAH-Methode für
die Messung der Nierendurchblutung**

Kirykos P. Kotsianos

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

VERGLEICHENDE BESTIMMUNGEN DER NIERENDURCHBLUTUNG MIT
DEM BUBBLE-FLOW-METER UND DER p-AMINOHIPPURSÄURE-CLEARANCE
UNTER ANWENDUNG DES FICK'SCHEN PRINZIPS

Experimenteller Beitrag zur Frage der Brauchbarkeit der PAH-Methode
für die Messung der Nierendurchblutung



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Kirykos P. Kotsianos
aus Leipzig

München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. H. SCHWIEGK

Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 17. März 1959

Seitdem man die Möglichkeit gefunden hat, die Niere nicht nur als Ganzes auf ihre Funktionstüchtigkeit zu prüfen, sondern auch die Leistung des tubulären und glomerulären Anteils im einzelnen zu beurteilen, hat die Clearance zu differentialdiagnostischen Zwecken in der Klinik einen bedeutenden Platz eingenommen.

Aus der Eliminierungsgrösse der verschiedenen harnpflichtigen Substanzen ist man in der Lage Veränderungen der einzelnen sezernierenden Abschnitte zu beurteilen. Verwendet man als Clearancesubstanz einen Stoff, welcher bei seiner Nierenpassage völlig oder nahezu völlig im Harn erscheint und somit eine praktisch 100 %ige Extraktion aus dem Blut erfährt, so lässt sich mit der Clearanceformel auch die Plasmadurchströmung errechnen.

Eine Substanz, die diese Voraussetzungen - unter normalen Bedingungen - weitgehend erfüllt, ist die PAH.

Da jedoch die PAH-Clearance sowohl durch eine Änderung der Durchblutung wie auch eine Änderung der tubulären Sekretionsfähigkeit beeinflusst wird, lassen sich diese beiden Faktoren ohne Kenntnis der a-v PAH-Differenz in der Niere nicht voneinander trennen.

Man nimmt nun an, dass die PAH-Clearance bei Bestimmung der renalen PAH-Extraktion entsprechend dem Fick'schen Prinzip in jedem Falle dem tatsächlichen Plasmastrom entspricht. Dass dies nicht immer so ist, geht allerdings bereits aus einigen Berichten in der Literatur hervor. (I u. III) Ob es nur der methodische Fehler der PAH-Clearancebestimmung ist, der diese Diskrepanz verursacht, ist nicht bekannt.

Für alle experimentellen Untersuchungen, die sich mit Änderung der Nierendurchblutung befassen, ist es aber von grundlegender Bedeutung die Grenzen der Anwendbarkeit der PAH-Methode für solche Messungen und ihre möglichen Abweichungen von der wirklichen Durchblutungsgrösse zu kennen.

Da diese Fragen noch nicht genügend geklärt sind, wurden in vorliegender Arbeit tierexperimentelle Untersuchungen vorgenommen, in denen die PAH-Methode nach dem Fick'schen Prinzip der Durchblutungsbestimmung mit Hilfe des bubble-flow-meter gegenübergestellt wurden.

DER BUBBLE-FLOW-METER

Wollen wir eine möglichst genaue Blutdurchflussmessung eines Organes, hier der Niere im Tierversuch vornehmen, so sind wir auf blutige Verfahren angewiesen.

Einige dazu verwandte Messmethoden leiten sich vom Prinzip der Ludwig'schen Stromuhr ab. Der Nachteil besteht jedoch darin, dass sie durch Einbringung von Widerständen für Messungen auf der venösen Seite des Kreislaufes ausscheiden. Das Venturimeter wird in seiner Genauigkeit durch Veränderungen der Blutviskosität beeinträchtigt und erfordert zeitraubende Eichungen. Auch das verbesserte Rotameter von STUPLEY und WILSON ist bei niedrigen Durchflussgeschwindigkeiten viskositätsabhängig.

Diese Nachteile entfallen weitgehend bei dem erstmals von SOSKIN angegebenen, später von DUMKE und SCHMIDT verfeinerten bubble-flow-meter.

Die selbsttätige Durchflussmessung nach dem Prinzip des bubble-flow-meter erfordert:

- a) die automatische Einbringung der Luftblasen und
- b) die automatische Registrierung der Blasendurchlaufzeit in der Messröhre.

Prinzipiell wäre das auf zwei verschiedenen Wegen zu erreichen:

1. Einbringung der Blasen in konstanten Zeitabständen, unabhängig von ihrer Laufzeit. Registrierung der Blasenlaufzeit zwischen Kontrollpunkt 1 (evtl. Ort der Blaseneinbringung) und Kontrollpunkt 2 mit Zeitordnatschreiber.
2. Einbringung der Blasen in Abhängigkeit von ihrer Laufzeit, wobei die Passage eines einzigen Kontrollpunktes zur Einbringung der nächsten Blase dient. Da die Registrierung dabei beliebig erfolgen kann, erscheint diese zweite, einfachere Möglichkeit als praktischer.

Wir bedienten uns eines bubble-flow-meters, der im Prinzip nach den Angaben von BRAUN, TAUGNER und ALTHOFF konstruiert wurde, jedoch mit einigen Abweichungen. Dabei handelt es sich im wesentlichen um eine Glasröhre, die in den Blutkreislauf direkt eingeschaltet wird. Durch Einbringung einer Luftblase und Passage dieser an einer photoelektrischen Zelle wird die Durchflussgeschwindigkeit registriert. Das Volumen und die Länge der Messtrecke sind bekannt, sodass sich daraus die Blutflussmenge errechnen lässt.

Dieser bubble-flow-meter mit automatischer Registrierung arbeitet folgendermassen: Im Augenblick der Blasenpassage wird durch den freigegebenen Photostrom ein Spannungsimpuls erzeugt, welcher in der Kathodenfolgerstufe verstärkt, die Zündung eines Doppelgitterthyratrons bewirkt. Im Anodenkreis des Thyratrons liegt ein Relais, das über ein zweites, starkes Relais den Kolben einer Injektionsspritze anzieht. Nach dem Vorübergleiten der Luftblase wird der Kolben durch Federzug wieder in die ursprüngliche Lage gebracht. Der Kolbenhub dient der Einbringung der nächsten Luftblase. Die Blasen werden in üblicher Weise in einem Blasenfang gesammelt. Die Anzahl der eingebrachten Luftblasen wird mit Hilfe eines Jaquet'schen Ordinatenschreibers aufgezeichnet, wobei über Relais 1 ein Spannungsimpuls auf den Eingang des Verstärkers gegeben wird. Da die Luftblasen in Abhängigkeit von ihrer Laufzeit eingebracht werden, entspricht jeder Kolbenhub einer Füllung der blutführenden Messtrecke.

BRAUN und Mitarbeiter geben an, dass diese Anordnung absolute Werte für arterielle und venöse Durchströmungsgeschwindigkeiten liefert und Schwankungen der Durchflussgeschwindigkeiten um das 50-fache mit einer Fehlerbreite von nur $\pm 3,2\%$ registriert. (BRAUN, ALTHOFF, TAUGNER).

Die Registrierung erfolgte auf einem rotierenden Papierstreifen, wobei der Schreiber eine Weglänge von 1 cm/sec. Blasendurchfluss zurücklegt. Bei Einbringung der Blase geht der Schreiber auf die Nulllinie zurück.

(Die Apparatur wurde von Herrn Wittemann nach diesen Gesichtspunkten konstruiert.)

DIE PAH-CLEARANCE

Moderne Nierenfunktionsprüfungen, die durch den Begriff Clearance, der im Jahre 1928 von van SLYKE geprägt wurde, gekennzeichnet sind, gestatten uns Einblick in die Teilfunktionen der Niere.

Unter Clearance verstehen wir diejenigen Flusssubstanzmenge in Kubikzentimetern, die in der Zeiteinheit von einem bestimmten Stoff befreit wird. Ursprünglich galt das für Harnstoff.

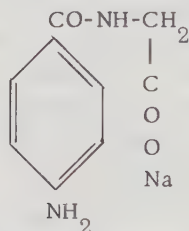
Nach der LUDWIG-CUSHNY'schen Theorie ist der Harn das Ultrafiltrat des Plasma, das ausser Eiweiss und Lipoiden dem Plasma gleich ist. Die Berechnung der Ausscheidungsgrösse basiert auf dieser Filtrations-Reabsorptionstheorie der Nierenleistung. Diese Theorie wurde dann auch von WALKER, BOTT und OLIVER in zahlreichen Versuchen an Säugetieren unter Beweis gestellt und kann damit als gesichert gelten. Die endgültige Bestätigung ist deshalb von Wichtigkeit, weil auf ihr die gesamte Methodik der Nierenclearance basiert.

Um Einblick in den Ablauf des Tubulusgeschehens zu erhalten verwandte man anfangs Phenolrot, das wegen seiner raschen Ausscheidung durch die Nieren Beachtung fand. Seine Anwendung in Form des Phenolsulfonphtaleintests geht auf ROWNTREE zurück. Nach Untersuchungen von SMITH wird es durch die Tubuli ausgeschieden, seine Bindung an Plasmaprotein ist jedoch stärker als die des Diodrast. Daher ging man dazu über, das aus der Röntgendiagnostik der Harnwege durch sein rasches Ausscheiden bekannte Diodrast zur Nierendagnostik heranzuziehen. Die Ausscheidung dieses Stoffes auch durch die Tubuli wurde aus dem im Vergleich zur Kreatininclearance bedeutend höher liegenden Clearancewerten zuerst von ELSON, BOTT und WALKER festgestellt. Von SMITH und Mitarbeitern wurde dann diese Substanz zur Bestimmung der Nierendurchblutung (bei niedrigem Plasmaspiegel) und zur Bestimmung der Grösse der funktionellen exkretorischen Tubulusleistung (bei hohem Plasmaspiegel) entwickelt. (CHASIS, GOLDRING, REDISCH, SMITH).

In der para-Aminohippursäure fand SMITH schliesslich eine Substanz, die dieselben Bedingungen wie Diodrast erfüllt, jedoch einfacher im analytischen Gang nachzuweisen ist.

Die PAH ist ein Benzoylglykokoll, das in para-Stellung des Phenylkerns eine Aminogruppe trägt. In der Analyse wird aus dem Blutserum und Urin der PAH-Gehalt bestimmt, indem man mit Natriumnitrit die Aminogruppe des PAH diazotiert, den Nitritüberschuss mit Aminosulfosäure entfernt und mit bromwasserstoffsäurem Salz des Aethyl- α -naphthylamins koppelt. Die entstandene rote Farblösung wird im Photometer colorimetrisch bestimmt. Zur Ermittlung der tatsächlichen Konzentration dient eine Eichkurve, die mit fallenden PAH-Konzentrationen von 1,0 mg% Abstand aufgestellt ist. (Methode nach BRATTON-MARSHALL)

Formel der PAH



Wir verwendeten Nephrotest, die 20 % Lösung des chemisch reinen Natriumsalzes der para-Aminohippursäure, welches von der Firma Cassella, Frankfurt in Ampullen zu 10 ccm geliefert wird.

Beim Menschen verwendeten wir die PAH-Clearance mit Dauertropfinfusion, nach vorausgegangener schneller Initialinfusion, wobei wir ca. 30 - 40 Tropfen in der Minute infundierten, um somit einen konstanten, niedrigen PAH-Plasmaspiegel zu erhalten und bedienten uns zu den Urinentnahmen des Verweilkatheters, welcher vor Versuchsbeginn gelegt wurde. Die Blutentnahmen erfolgen dabei ausschliesslich aus der vena cubitalis, sind also rein venöse.

Bei den Tierversuchen infundierten wir in derselben Weise wie beim Menschen nur hier in die linke vena femoralis des Hundes. Anstelle des Verweilkatheters bedienten wir uns am eröffneten Hund der Punktion des

Ureters der zu untersuchenden Niere. Die Blutentnahmen wurden sowohl arteriell als auch venös vorgenommen.

Die Berechnung der PAH-Clearance erfolgt aus den auf Eichkurven umgerechneten Werten der einzelnen Harnportionen und den dazugehörigen Mittelwerten aus den Blutseren. Wenn der effektive Plasmastrom berechnet ist nach der Formel

$$\frac{U \times V}{P} = \text{Clearance (ccm/min.)} \quad \text{wobei} \quad \begin{array}{l} U = \text{Harnkonzentration mg\%} \\ V = \text{Harnvolumen/min.} \\ P = \text{Plasmakonzentration mg\%} \end{array}$$

so kann unter Verwendung des Hämatokrits der effektive Blutstrom erhalten werden nach

$$E_{BS} = C_{PAH} \cdot \frac{100}{100-h}$$

E_{BS} = effektiver Nierenblutstrom

C_{PAH} = PAH-Clearance

h = Hämatokrit

Will man den wahren Nierenblutstrom berechnen, so muss man die PAH-Konzentration der Vene von der in der Arterie abziehen, wozu Nierenvenenkatheterismus nötig ist. Die prozentuale Eliminierungsgrösse der PAH bezeichnet man als Extraktion und berechnet sie nach

$$\frac{A - V}{A} = E$$

A = art. PAH-Konzentration

V = ven. PAH-Konzentration

Wenn wir die renale Extraktion wissen, können wir schliesslich die Gesamtnierendurchblutung errechnen aus

$$\frac{C_{PAH}}{E}$$

C_{PAH} = PAH-Clearance

E = renale Extraktion

VERSUCHSANORDNUNG

Es wurden Hunde verschiedener Rassen mit einem Gewicht zwischen 20 und 30 kg untersucht.

Die Tiere narkotisierten wir eine Stunde vor Versuchsbeginn. Sie bekamen ca. 2 - 3 ccm Morphinum und 10 - 15 ccm Pernokton. Das narkotisierte Tier wurde zunächst intubiert und seine Atmung damit abgestimmt. Anschliessend legten wir die rechte art. carotis com. frei. Das gläserne Ansatzstück des Hg-Manometers wurde zur Messung des Blutdruckes in das eröffnete Gefäss eingeführt und fixiert. Auf eine Russtrommel zeichnete ein Ordinatenschreiber die Blutdruckkurve auf.

Am linken Hinterbein des Hundes hatten wir die v. femoralis freigelegt, in die wir während der ganzen Versuchsdauer bis zu 500 ccm physiol. Kochsalzlösung infundierten. Mit Hilfe eines V-Stückes schlossen wir eine zweite Infusion an, in die wir 130 ccm physiol. Kochsalzlösung, 3 ccm PAH und 15 ccm Inulin infundierten, welche in 20 Minuten einlaufen musste.

Nach Ablauf der Initialinfusion mit PAH-Lösung und Inulin wurde diese wieder aufgefüllt mit 7 ccm PAH und 35 ccm Inulin auf 300 ccm physiol. Kochsalzlösung. Diese Infusion liessen wir mit 30 - 40 Tropfen/min. einlaufen. Dabei erreicht man nach ca. 30 Minuten eine konstante, niedrige PAH-Blutkonzentration von etwa 3 mg%. Bevor nicht ein konstanter Blutspiegel erreicht ist, kann der eigentliche Versuch nicht begonnen werden.

Inzwischen eröffneten wir mit einem Medianschnitt die Bauchhöhle des Tieres und legten den Ureter der rechten Niere frei, in den nach Incision ein Katheter eingelegt und befestigt wurde. Anschliessend hatten wir die Nierenvene derselben Seite durch Incision und Einführen eines Glasansatzstückes mit dem bubble-flow-meter verbunden und eine Ligatur unterhalb dieser Stelle gelegt.

Das aus der v. renalis abgeleitete Blut durchfloss die Glasröhre des bubble-flow-meters um an dessen Ausgang in die rechte v. femoralis abzufließen,

die in gleicher Weise freipräpariert und mit der Abflussröhre verbunden wurde.

Nachdem diese chirurgischen Massnahmen durchgeführt waren, injizierten wir 2 mg Heparin pro kg Körpergewicht und setzten der Dauertropf-infusion noch 40 mg Heparin zu, sobald der bubble-flow-meter angeschlossen war.

Nach Ablauf von 30 Minuten seit Beginn der zweiten Infusion für die PAH-Clearance, wird der bisher gesammelte Urin verworfen und gleichzeitig sowohl arterielles als auch venöses Blut für die Clearancebestimmung und den Hämatokrit entnommen (Stoppuhr). Damit beginnt die erste Urinsammelperiode. Das arterielle Blut entnehmen wir aus der art. femoralis und das venöse direkt aus dem bubble-flow-meter. In vier Perioden zu je 15 Minuten werden Urine gesammelt und weitere Blutentnahmen am Ende der zweiten und vierten Periode. Wir entnehmen jeweils 20 ccm Blut mit einer Rekordspritze.

Die Blutwerte werden in der Auswertung gemittelt und jeweils auf die dazwischen liegenden Harnperioden bezogen.

Am Ende der zweiten und vierten Periode injizierten wir bei zwei Tierversuchen je 0,03 g Natriumfluorid pro kg Körpergewicht und in einem Fall 0,228 g Oxyaethyltheophyllin.

Das NaF wurde deshalb gegeben um das Verhalten der beiden Methoden unter zusätzlicher Schädigung zu studieren.

Zur Steigerung der Diurese gaben wir das Oxyaethyltheophyllin um festzustellen, ob die Übereinstimmung beider Methoden durch eine Vermehrung des Harnflusses besser wird.

ERGEBNISSE

Die Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse, die in Untersuchungen am Tier über die Gesamtnierendurchblutung erhalten wurden in vergleichenden Messungen mit der PAH-Clearance unter Berücksichtigung der renalen PAH-Extraktion und dem bubble-flow-meter.

Aus der Tabelle sind ersichtlich: die arterielle und venöse PAH-Konzentration im Blut, die Extraktionswerte, die Ergebnisse der PAH-Clearance sowie der daraus ermittelte Plasmastrom. Weiterhin haben wir die aus der Messung des Hämatokrits erhaltenen Werte aufgeführt und aus all diesen Berechnungen den Gesamtnierenblutstrom nach dem Fick'schen Prinzip berechnet. Dazu stehen die Vergleichszahlen aus den gleichzeitigen Messungen mit dem bubble-flow-meter, die den Ergebnissen nach der PAH-Methode gegenübergestellt wurden, sowie die aus den Urinsammelperioden errechneten Harnminutenvolumina.

Bei allen Versuchen wurde in der gleichen Reihenfolge vorgegangen. Die ständigen Blutdruckmessungen wurden graphisch festgehalten. Jeder Versuch wurde sofort abgebrochen, wenn kein gleichmässiger Verlauf bis zu Versuchsende zu erwarten war, der eine den Umständen nach möglichst gleichmässige Nierendurchblutung sichern konnte. Die auftretenden Diskrepanzen in der Durchblutungsmessung mit der PAH-Clearance und dem bubble-flow-meter sind in Tabelle 1 gering im Hinblick auf die zahlreichen Fehlerquellen, die unphysiologischen Bedingungen wie Narkose, operatives Trauma und Blutverlust, sowie die grossen technischen Schwierigkeiten. (Sie halten sich völlig im Rahmen, der auch von CONN gefundenen statistisch unbedeutenden Schwankungen). In der Gesamtheit ist gute Übereinstimmung beider Methoden festzustellen, wie aus dem Quotienten $\text{PAH/b.fl. m. (s. Tab. 1)}$ und der statistischen Berechnung hervorgeht.

Trotz der guten Übereinstimmung im Gesamtergebnis zeigen aber einzelne Versuchsbestimmungen, dass doch gelegentlich schon erhebliche Abweichungen auftreten können (s. Tab. 1; Vers. II, 2. Periode und Vers. IV, 1. Periode). Dabei ergibt die PAH einmal zu hohe und einmal zu niedrige Werte!

Die Grösse der Harnmengen in den hier vorliegenden Bereichen hat offenbar auf die Genauigkeit der Durchblutungsbestimmung mit der PAH-Methode keinen Einfluss. Auch bei Erzeugung einer, allerdings geringen, Diurese nach Oxyaethyltheophyllin (0,228 g i. v.) in Versuch III (+) liegen die Werte der beiden Methoden nicht mehr auseinander als sonst.

Auch die Grösse der renalen PAH-Extraktion zeigt in dieser Richtung kaum Einfluss auf das Verhältnis PAH/b. fl. m.

Wir können also feststellen, dass die Messung nach PAH unter Ruhebedingungen, wie sie beim heparinisierten, narkotisierten und operierten Tier vorliegen, im Gesamten eine gute Übereinstimmung mit dem bubble-flow-meter zeigt, dass man aber in einzelnen Versuchen bei der Interpretation von geringer Abweichung doch sehr zurückhaltend sein muss, da Divergenzen bis 51 % vorkommen können.

Nierendurchblutung, bestimmt nach der Durchströmungsgeschwindigkeit mit dem Bubble-flow-meter, und Clearance der p-Aminhippursäure unter Berücksichtigung der renalen PAH-Extraktion.

TABELLE I

Vers. Nr.	PAH art.	PAH verh.	E mg%	Clear. PAH	Plasma- strom	Haemato- krit	Durchbl. n. PAH	Durchbl. n. fl. m.	HV	PAH /fl. m.
	mg%	mg%	mg%	ccm/m	ccm/m	%	ccm/m	ccm/m	ccm/m	
1.	24,4 22,8 21,1 19,8	19,1 16,9 15,0 13,2	0,22 0,26 0,29 0,33	32,8 38,4 41,6 38,0	150,6 125,9 144,4 113,7	23 24 27 27	195,8 165,6 197,7 155,4	206,8 171,0 170,0 152,4	0,256 0,300 0,280 0,240	0,95 0,97 1,16 1,02
2.	6,5 5,2 4,5	2,7 2,5 1,8	0,58 0,52 0,60	66,9 85,6 46,9	113,7 167,2 80,1	30 27 27	162,5 229,1 109,7	142,7 152,1 120,0	0,167 0,172 0,089	1,14 1,51 0,91
3.	4,5 (+) 3,7 3,8 4,9	2,4 1,9 1,9 2,6	0,47 0,49 0,50 0,47	118,8 127,9 121,2 109,7	245,0 261,9 242,4 230,7	36 35 36 38	382,8 402,9 378,7 372,1	348,0 389,0 348,0 344,0	0,400 0,384 0,577 0,751	1,10 1,03 1,08 1,08
4.	4,3 5,1	1,4 1,9	0,67 0,63	80,5 103,4	118,4 164,1	45 45	215,2 298,3	285,7 235,3	0,16 0,20	0,76 1,27
5.	4,2	1,6	0,68	88,8	130,5	42	225,0	244,9	0,22	0,92

(+) 0,228 g Oxyäthyltheophyllin i. v.

In Tabelle II stellen wir drei Versuche den anderen gegenüber, deren grosse Diskrepanzen überhaupt keine Übereinstimmung der beiden verschiedenen Durchblutungsmessungen ergeben, obgleich alle Untersuchungen unter den gleichen Bedingungen stattfanden, abgesehen von zwei Fällen, in denen wir je einmal Natriumfluorid gaben.

Wäre der PAH-Blutspiegel zu hoch gewesen, so müsste dies aus dem venösen PAH-Spiegel oder den Extraktionswerten hervorgehen. Das ist aber nicht der Fall. Denn diese Werte hielten sich in gleichen Prozentsätzen wie die der übrigen Versuche. Auch beim Vergleich der Harnvolumina musste der Verdacht ausgeschlossen werden, dass die Urinausscheidung gestört gewesen sei und so zu wenig Harn gesammelt wurde, vielleicht mit Ausnahme des Versuches 3. Ebenso waren sie Hämatokritwerte in keiner Periode von anderen Versuchen unterschiedlich verändert. Somit müsste bei der Ermittlung der Extraktion, des Hämatokrits und des Harnvolumens das Durchblutungsergebnis richtig sein. Dennoch stimmt es nicht mit der direkten Messung überein.

Es kann bei dem 1. Versuch daran gedacht werden, dass hier bei der Berechnung der Clearance ein Fehler unterlaufen ist, der rückläufig nicht mehr festzustellen ist. Es kann evtl. auch aus methodischen Gründen zu wenig Harn erfasst worden sein.

Jedenfalls können aber bei der guten Übereinstimmung der anderen Versuchsreihen (s. Tab. 1) diese Zahlen zunächst nicht in die Gesamtbeurteilung mit einbezogen werden.

Bemerkenswert sind hier aber die Resultate, die wir nach Verabreichung von Natriumfluorid erzielten, welche ebenfalls solche Diskrepanzen zwischen der PAH-Methode und dem bubble-flow-meter aufwiesen. Es hat sich gezeigt, dass nach NaF zwar mit der PAH-Messung eine deutliche Schwankung im Sinne einer Durchblutungs erniedrigung zu verzeichnen war, dagegen der bubble-flow-meter keine entsprechende Verminderung registrierte. Nun ist nach den Untersuchungen von SCHWALB, BAUERNFEIND und HENSEL unter NaF eine erhebliche Einschränkung der Nierenfunktion zu erwarten, welche mitunter auch die PAH-Ausscheidung betrifft. Natriumfluorid greift bekanntlich als Fermentgift des anaeroben KH-Abbaus erheblich in den Energieumsatz der Zellen ein, sodass als Ursache für die Hemmung der PAH-Ausscheidung eine ferment-

tative Blockierung des PAH - Transportes in der Tubuluszelle angenommen wird. (SCHWALB, BAUERNFEIND, HENSEL).

Nach den vorliegenden Ergebnissen (Tab. 2, Vers. II und III) würde das NaF allerdings, nach der PAH-Methode, eine erhebliche Verminderung der Durchblutung verursachen, welche tatsächlich (b. fl. m.) nicht stattfand. Hier zeigt sich aber, dass die Durchblutungsbestimmung nach dem Fick'schen Prinzip mit PAH falsche Resultate ergibt, wenn besonders pathologische Bedingungen (NaF) vorliegen, ohne dass man die Ursache dafür erklären könnte. Möglich ist, dass die Verminderung des Harnstroms dabei eine Rolle spielt, indem der Urin wegen des verlangsamten Harnflusses nicht mehr quantitativ gesammelt werden konnte. Aber das ist eine nicht bewiesene Annahme.

Es ist jedenfalls daraus ersichtlich, dass die Durchblutungsmessung mit der p-Aminohippursäureclearance nur unter weitgehenden Ruhebedingungen und entsprechend normalen Verhältnissen stimmen kann, bei geschädigten Tubuli und überhaupt bei allen sehr unphysiologischen Bedingungen kein richtiges Bild über die Nierendurchblutung ergibt.

Nierendurchblutung, bestimmt nach der Durchströmungsgeschwindigkeit mit dem Bubble-flow-meter, und Clearance der p-Aminohippursäure unter Berücksichtigung der renalen PAH-Extraktion.

TABELLE II

Vers. Nr.	PAH art.	PAH ven.	E mg%	Clear. PAH ccm/m	Plasma- strom ccm/m	Haemato- krit	%	Durchbl. n. PAH ccm/m	Durchbl. n. flow. m.	HV ccm/m
	mg%	mg%	mg%	ccm/m	ccm/m			ccm/m	ccm/m	ccm/m
1.	3,9	2,3	0,41	39,4	95,0		31	145,4	234,0	0,304
	4,1	2,3	0,44	33,4	78,7		--	114,0	234,0	0,263
	4,4	2,7	0,39	28,9	72,5		30	103,5	199,5	0,232
	5,2	3,4	0,35	5,9	17,8		36	27,7	82,7	0,084
2.	6,5	4,8	0,26	27,5	105,7		40	176,2	270,8	0,344
	7,2	5,3	0,26	25,9	100,0		--	166,6	246,4	0,266
+	7,7	5,8	0,25	10,8	42,9		40	71,3	201,0	0,174
	7,8	6,0	0,23	18,8	79,8		--	133,1	194,8	0,197
3.	4,8	2,2	0,54	55,2	102,2		34	134,5	177,5	0,10
+	5,5	3,1	0,44	12,9	30,0		40	50,0	164,9	0,06

+ nach 0,03 g NaF pro kg KG

FEHLERRECHNUNG

Wenn die beiden Methoden übereinstimmen, so ist der Quotient

$$\frac{\text{PAH}}{\text{b. fl. m.}} = 1 = \mu$$

Man nimmt nun an, dass alle gemessenen Werte, deren Quotienten berechnet werden (PAH/b. fl. m.)_{gem.} einer Grundgesamtheit entstammen.

Begründung: Die Werte wurden alle unter ähnlichen Bedingungen gewonnen.

Damit ist der gemessene Mittelwert 'm' der Quotienten (Stichprobe aus der Grundgesamtheit) mit dem Mittelwert $\mu = 1$ der Grundgesamtheit statistisch über den t-Wert vergleichbar.

Dabei ist

$$t = \frac{m - \mu}{S} \sqrt{N - 1}$$

wobei S die Streuung der Einzelmessung (Einzelmessung = Quotient)

$$S = \sqrt{\frac{(\sum v^2)}{N - 1}}$$

' $\sum v^2$ ' = Summe der Differenzquadrate der Einzelwerte vom Mittelwert und N der Freiheitsgrad der Streuung bedeuten.

N = Anzahl der Quotienten.

Der Fehler vom Ergebnis errechnet sich nach

$$\xi = \frac{S}{\sqrt{N}}$$

In unserem Fall ergab die Berechnung der Quotienten einen Mittelwert von 1,06 bei einer Streuung von $\sqrt{0,17}$ der Einzelmessung und bei einem Fehler vom Ergebnis von $\sqrt{0,047}$.

Es ergibt sich ein t -Wert von 1,25.

Aus der t -Wert-Tabelle entnimmt man für $N = 13$ einen t -Wert von 2,16 für eine Sicherheitsschwelle von 5 %.

Der errechnete Wert von 1,25 ist also kleiner als 2,16.

Ein gesicherter Unterschied (Signifikanz) ist demnach nicht vorhanden.

DISKUSSION

Nur aus der amerikanischen Literatur ist uns ein Vergleich zwischen p -Aminohippursäure - Clearance und bubble-flow-meter bekannt, den H. CONN und K. MARKLEY (1) aufstellten um festzustellen, in wieweit die PAH-Methode verwendbar ist zur Bestimmung der Nierendurchblutung.

Dabei gingen sie von der Voraussetzung aus, dass PAH weder von der Niere gebunden noch zerstört wird, dass der lymphatische Fluss unbedeutend sei und keine oder nur wenige Anastomosen bestehen mit einem unterschiedlichen Extraktionsverhältnis zur Nierengesamtheit. Sie nehmen weiterhin an, dass das Blut die Niere auf keinem anderen Weg als durch die $v. renalis$ verlassen kann und berücksichtigen die Diffusion in und aus den Erythrozyten. Schliesslich bezeichnen sie die Bestimmung auch des venösen Nierenblutes neben dem arteriellen mit Berechnung der $a-v$ Differenz als einzige Möglichkeit um genaue Resultate zu erhalten.

Die Versuche führten sie an Hunden aus mit einem Körpergewicht zwischen 11 und 21 kg. Die Narkose wurde mit 1,5 mg 20 % Urethan durch Magenschlauch eingeleitet, sowie durch 60 - 80 mg 1 % Chloralose/kg i.v.

Durch die Dauertropfinfusion wurde abweichend von unserer Methode 20 % Mannitol gegeben. Ausserdem wurden ca. 2 Stunden vor Versuchsbeginn 6 mg 20 % PAH i.v. injiziert. In stündlichen Intervallen wurde die gleiche Dosis PAH wiederholt gegeben um einen hohen, konstanten oder langsam fallenden Blutspiegel zu erhalten. Der bubble-flow-meter wurde zwischen der Nierenvene und der $v. jugularis externa$ angeschlossen und Ligaturen angelegt.

So wurden 9 Versuche von insgesamt 24 Clearanceperioden abgewickelt. Der Vergleich des Blutflusses zeigte unter den genannten Bedingungen eine gute Übereinstimmung. Die mittleren Differenzen, üblichen Abweichungen und Fehler von Mittel sind im Hinblick auf die zahlreichen Möglichkeiten Fehler einzubringen gering.

CONN zieht die Möglichkeit in Betracht, dass ein Teil des Nierenblutes entweicht durch capsular- oder vasculäre Anastomosen und die renal-lymphatischen Kanäle. Er verweist ebenfalls auf die Veränderungen des physiologischen Status durch Anaesthesie, chirurgisches Trauma, Anwesenheit des bubble-flow-meter im renal-venösen Kreislauf, Blutverlust und die renale Ischaemie.

Es wurde unter Ruhebedingungen eine gute Übereinstimmung zwischen bubble flow-meter und PAH-Clearance festgestellt. Die mittlere Differenz war statistisch nicht bedeutend.

Im Vergleich der direkten Nierendurchblutung mit der indirekten verwandten STUDY und SHIPLEY das Rotameter zur Bestimmung des renalen Blutflusses, welches an die Nierenvene angeschlossen wurde. Zur indirekten Messung bedienten sie sich des Diodrast und Inulin unter Berücksichtigung der Extraktion.

Anschliessend erfolgte Stimulation des plexus renalis und Beobachtungen an den dadurch eingetretenen Durchblutungsveränderungen wurden angestellt.

Die Versuche wurden an Hunden vorgenommen, die mit Pentothal i.v. narkotisiert waren. Der Blutdruck wurde mit Hilfe eines Carotismanometers bestimmt, der Ureter zur Sammlung des Urins durchtrennt.

Tabelle:

RBF Rotameter	Cl. Diodrast	
	E % Diodrast	
105	106	
51	8,3	----- Renalnervenstimulation
90	72,9	
89	85,7	
59	33,8	----- Renalnervenstimulation
103	73,8	

Es wurde unter Ruhebedingungen gute Übereinstimmung festgestellt in den Ergebnissen der direkten und indirekten Durchblutungsmessung, jedoch traten bei Stimulation der Nierennerven erhebliche Abweichungen auf, wobei die aus der Clearance gewonnenen Werte erheblich gesenkt waren.

In ihren Veröffentlichungen über die Untersuchungen des renalen Blutflusses berichten BLACK und SAUNDERS (3), dass sie in Versuchen an Katzen und Kaninchen die PAH-Clearance verglichen, welche sie ohne Freilegung der Niere vor und nach einer Stimulation des n. ischiadicus erhielten.

Die Urinsammlung erfolgte hierbei mit einem Blasenkatheter in Perioden von 10 Minuten mit anschließender Blasenspülung. Nach den ersten 2 Perioden wurde der n. ischiadicus für 10 - 20 Minuten stimuliert, während dessen die Harnsammlung fortgesetzt wurde und bis ca. 20 Minuten nach erfolgter Ischiadicusstimulation aufrecht erhalten wurde. Mit dieser Methode stellten sie unzweideutige Schwankungen in der Clearance in ungefähr der Hälfte der Fälle am Kaninchen und im geringeren Masse bei Katzen fest. Fünf von den Kaninchen zeigten dabei einen Abfall in der PAH-Clearance, welcher in einigen Fällen auch während der Perioden nach Stimulation anhielt. In anderen Fällen kehrte die PAH-Clearance nach der Stimulation allmählich zur Norm zurück. Die Inulin-Clearance zeigte ein Absinken bei den Tieren, welche PAH-Erniedrigung hatten, meist war die Inulinerniedrigung jedoch geringer als die der PAH.

Die Ischiadicusstimulation war verbunden mit einem schwachen Blutdruckanstieg bei der Katze und schwacher Erniedrigung beim Kaninchen.

Im Anschluss daran wurde zur Ermittlung der tatsächlichen Gesamtnierendurchblutung und ihrer Übereinstimmung mit dem Verfahren der PAH-Clearance eine Reihe von vergleichenden Untersuchungen vorgenommen.

In einer zweiten Versuchsreihe an Kaninchen und Katzen bestimmten sie den Nierenblutstrom mit Hilfe der PAH-Clearance, welche sie einer blutigen Messung gegenüberstellten. Die Präparation der Tiere erfolgte dabei nach A. A. GLYNN und D. BIGGERS. Sie bedienten sich einer direkten Blutdurchflussmessung, eines sog. Oxford-shunt, ein Nebenschluss, der als Messtrecke in den venösen Kreislauf des zu untersuchenden Organs eingeschaltet wird unter Umgehung des normalen Blutweges dieser Strecke.

Bei dem von BLACK und SAUNDERS verwandten Verfahren handelt es sich um eine Plastikröhre, in der das Blut einer Nierenvene abgeleitet und zur vena jugularis externa geführt wurde.

Anstelle einer Katheterisation direkt der renalen Vene wurde das Messsystem an die vena cava caudalis angeschlossen und durch Ligatur dicht darunter verschlossen. Eine zweite Ligatur der vena cava caudalis wurde zwischen den beiden Renalvenen gelegt. Mit dem Nebenschluss konnten der renale Blutfluss gemessen, venöse Blutproben entnommen und der Blutdruck gemessen werden.

Von acht Katzen erhielten sie folgende Werte:

Tabelle: Blutfluss aus der Niere und PAH-Extraktionsverhältnis bei der Katze.

Blutfluss	PAH-Extraktion	Stimulation
min/mltr.	%	---
11	77	sciatic
13	80	Nil
12	20	renal vein obstruction
20	80	pituitary ex- tract
20	62	Nil
10	62	Nil
10	50	Nil
12	58	Nil

Es konnte eine mangelhafte PAH-Extraktion trotz normaler Nierendurchblutung festgestellt werden bei Stimulation des n. ischiadicus aber auch allein durch das operative Trauma. Desweiteren wurde eine Diskrepanz zwischen Inulin und PAH-Verhältnis festgestellt. Dabei erklärt eine mangelhafte Extraktion der PAH nicht diese Diskrepanz. Es wurde in Erwägung gezogen, dass die durchfliessende Blutmenge nur zum Teil das tubulär secernierende System erreicht.

Bei den Untersuchungen von CONN, WOOD und SCHMIDT wurde ein Vergleich der renalen Blutflussresultate angestellt, welche gewonnen wurden aus Versuchen am unversehrten Tier mit N_2O , bestimmt nach einer abgeänderten Methode des Fick'schen Prinzips und der PAH, bestimmt nach dem Fick'schen Prinzip.

Die Untersuchungen erstreckten sich auf 13 Hunde, die mit Pentobarbital-Na narkotisiert wurden, wobei 25 - 30 mg pro kg Körpergewicht des Tieres gegeben wurden, sowie Heparin. Zur Blutentnahme wurde in eine Nierenvene ein Katheter gelegt.

Die Berechnung des Lachgases erfolgt nach der Formel:

$$RBF_{N_2O} = \frac{R' \cdot S}{\int_0^t (A-R)dt} \cdot 100$$

Formel des PAH:

$$RBF_{PAH} = \frac{K \cdot V}{A - R'}$$

$$\frac{RBF_{N_2O}}{RBF_{PAH}} \text{ betrug dann } = 1,02 \text{ des Mittelwertes von } \pm 0,036.$$

Dabei konnte eine gute Übereinstimmung in Ruhe gefunden werden.

Im allgemeinen wird bei der Ermittlung der Nierendurchblutung mit der PAH-Clearance nach dem Fick'schen Prinzip und einer vergleichenden Messung mit anderen Methoden unter Ruhebedingungen gute Übereinstimmung angegeben, bis auf einige Fälle, die grössere Diskrepanzen zeigen.

CONN und MARKLEY beschreiben in ihrem 1. Experiment eine starke Divergenz beider Messergebnisse, ohne dass eine Stimulation gesetzt wurde. Diese Werte sind mit dem von uns in Tab. II aufgeführten 1. Versuch vergleichbar. STUDY und SHIPLEY erhielten mit ihren Bestimmun-

gen zwischen Diodrast und Rotameter nach Reizung des plexus renalis sowohl die Divergenzen beider Methoden, als auch die starke Erniedrigung der indirekten Messwerte ohne wesentliche Beteiligung der Ergebnisse aus dem Rotameter, wie wir in unseren Experimenten zwischen PAH und bubble-flow-meter feststellen konnten nach NaF Gabe. BLACK und SAUNDERS beschreiben die auch von uns festgestellte Diskrepanz zwischen der direkten und indirekten Bestimmung, sowohl nach Nervenreizung als auch allein durch das operative Trauma. Dabei erklärte eine mangelhafte Extraktion nicht diese Abweichungen, wie auch CONN und MARKLEY bestätigen.

Wenn wir die eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur vergleichen, so können wir bestätigen, dass die PAH-Methode unter Berücksichtigung der renalen Extraktion unter Ruhebedingungen, wie sie beim narkotisierten und operierten Tier vorliegen, in der Gesamtwertung gute Resultate zeigt, jedoch unter pathologischen Bedingungen die Ergebnisse schlecht sind. Ausserdem stellten wir fest, dass die Diskrepanzen nicht nur nach Reizung der Nierenerven entstehen oder durch andere gewollte Beeinflussung, sondern auch spontane Schwankungen der PAH auftreten können und vom tatsächlichen Durchblutungswert abweichen, und dass diese Divergenzen unter gröber pathologischen Verhältnissen, z.B. nach NaF, ganz erhebliche Ausmasse annehmen.

Dass die aufgetretenen Diskrepanzen nicht auf methodische Fehler zurückführen sind, konnten wir durch statistische Berechnung ausschliessen, in der wir bei guter Übereinstimmung im Gesamten die Fehlerquellen mit berücksichtigen.

Ebenso scheint die Grösse der Harnvolumina im Bereich der hier auftretenden Schwankungen auf die Übereinstimmung der Werte zwischen der direkten Messung und der PAH-Methode keinen Einfluss zu haben, wie zu erwarten wäre, dass bei sehr kleinen Harnmengen der methodische Fehler zunimmt. Denn wir stellten fest, dass bei den Werten mit sehr geringen Harnmengen eine bessere Übereinstimmung vorliegen kann als bei entsprechenden mit gutem Harnfluss, was wir auch durch Verabreichung von Oxyaethyltheopyllin deutlich machen konnten, wobei sich das Verhältnis PAH/b.fl. m. trotz Zunahme der Harnmenge nicht besserte.

Die Unterschiede liegen nämlich in einer Verminderung der PAH-Konzentration im Harn, nicht in einer Verringerung der Harnmenge, wobei dies jedoch nicht in der a-v Differenz zum Ausdruck kommt.

Dafür gäbe es aber nur die Erklärung, dass PAH in der Niere retiniert wird und, wie wir auf Grund des Protokolls feststellten, schubweise im Harn erscheint. Das heisst also, dass die Harnkonzentration variiert, dass einmal bei Berechnung des Fick'schen Prinzips ein PAH-Defizit auftritt und später ein Überschuss von PAH im Harn erscheint.

Das bedeutet aber, dass die Ermittlung des Gesamtlutflusses mit der Clearance nach dem Fick'schen Prinzip kein gültiges Bild bei geschädigter Niere oder nach Stimulation ergibt.

Damit ist die Ansicht widerlegt, dass bei Bestimmung der a-v Differenz in jedem Fall ein absolut richtiges Ergebnis (REUBI) zu erzielen sei.

ZUSAMMENFASSUNG

In Versuchen an narkotisierten Hunden wurde die Nierendurchblutung mit der PAH-Methode nach dem Fick'schen Prinzip und mit dem bubble-flow-meter vergleichend bestimmt.

In 14 Untersuchungsperioden wurde im Gesamtergebnis eine gute Übereinstimmung der mit beiden Methoden gewonnenen Durchblutungswerte festgestellt. Eine signifikante Diskrepanz besteht insgesamt nicht, wenn die Durchblutung keinen grösseren Schwankungen durch exogene Einflüsse unterliegt.

In einzelnen Untersuchungen können jedoch auch hier schon Schwankungen der PAH-Methode bis zu 51 % des tatsächlichen Durchblutungswertes auftreten.

In zwei Versuchen wurde festgestellt, dass unter dem Einfluss von Natriumfluorid die PAH-Methode auch nach dem Fick'schen Prinzip nicht einmal annähernde Werte der tatsächlichen Durchblutung ergibt.

Aus den Untersuchungen kann geschlossen werden, dass mit der PAH-Clearance auch bei Bestimmung der PAH-Extraktion nur unter Bedingungen, welche die Nierenfunktion nicht erheblich belasten, verlässliche Werte der Nierendurchblutung gemessen werden können. Die Methode ist dagegen für genaue experimentelle Versuche zur Erkennung von Änderungen der Nierendurchblutung nicht geeignet, wenn die tubuläre Sekretion aus irgend welchen Gründen stärker beeinträchtigt ist.

LITERATURVERZEICHNIS

- Braun, W., Althoff, K.H., Taugner, R.:
Bubble-flow-meter mit automatischer Registrierung.
Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. 229, 529 (1945)
- Black und Saunders:
Experimental observations on renal blood flow.
Lancet 1, 733 (1949)
- Conn, H.L., Wood, G.C., Schmidt, C.F.:
A comparison of renal blood flow results obtained in the intact animal by the nitromoxyde (derived Fick) method and by the para-aminohippurate (derived Fick) method.
Journal of Clinical Investigation 32, 1180 (1953)
- Conn, H.L., Markley, K.: Simultaneous comparison of renal blood flow as measured by Fick principle and by the bubble-flow-meter.
American Journal of Physiology 160, 547 (1950)
- Cushny, A.R.:
The sekretion of urine.
Longmans, Green and Co second ed. London (1926)
- Dutz, H.:
Die Bedeutung der Clearance methodik zur Prüfung d. Nierenfunktion f. die Klinik unter besonderer Berücksichtigung differentialdiagnost. Fragestellungen.
Zeitschrift f. d. ges. Inn. Medizin u. ihre Grenzgebiete 9, 386 (1953)

- Reubi, F.: Le Flux sanguin rénal.
Helvetica Medica Acta 17 (1950)
- Schwalb, H., Bauernfeind, A., Hensel, H.:
Die Nierenfunktion unter dem Einfluss von
i. v. injiziertem NaF.
Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 224, 285 (1955)
- Selkurt, E. E.: American Journal physiological 145, 376
(1946)
- Sellwood, R. V., Verney, E. B. und F. R. S.:
The effect of water and of isotonic saline
administration on the renal plasma and
glomerular filtrate flows in the dog with
incidental observation of the effect on these
flows of compression of the carotid and renal
arteries.
Philosophical Transactions of Royal Society
of London 238, 361 (1954/55)
- Smith, H. W.: The Kidney.
New-York, Oxford University Press (1951)
- Smith, H. W., Goldring, W., Chasis, H.:
J. clinic. Investigation 17, 263 (1938)
- Study, R. S., Shipley, R. E.:
Comparison of direct with indirect renal flow
extraction of inulin and diodrast, before and
during acute renal nerve stimulation.
American Journal of Physiologie 163, 44
(1950)
- Lindner, A.: Planen und Auswerten von Versuchen.
Stuttgart-Basel: Birkhäuser-1953

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. H. SCHWIEGK für die Übernahme des Referates meinen herzlichen Dank sagen.

Für seine freundliche Unterstützung und die vielen wertvollen Hinweise bei der Durchführung meiner Arbeit danke ich besonders Herrn Dr. H. SCHWALB.

Ebenso sei Fräulein Dr. E. GRESS herzlich gedankt für ihre Hilfe bei den Versuchen sowie Herrn Dr. RICHTER für die Ausführung der Tieroperationen.

LEBENS LAUF

Am 2.9.1931 wurde ich, Kirykos P. Kotsianos, in Leipzig geboren als Sohn des Zahnarztes Dr. Prokopios Kotsianos und seiner Ehefrau Rita geb. Hofelich.

Nach 4 Jahren Volksschule besuchte ich ein humanistisches Gymnasium in Leipzig und legte im Sommer 1952 in Schulpforta bei Naumburg mein Abitur ab. Im Herbst 1952 unterzog ich mich in München einer Ergänzungsreifeprüfung für ostzonale Abiturienten und schrieb mich anschliessend an der Universität München für das Wintersemester 1952/53 in der medizinischen Fakultät ein, wo ich im Herbst 1955 das Physikum ablegte. An der gleichen Universität unterzog ich mich im Wintersemester 1958/59 dem Staatsexamen.

